

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Vías de señalización anabólicas en el hueso y su potencial aplicación en la terapéutica

Ariana Sierra<sup>1</sup>, Adriana Medina<sup>2</sup>, William Rojas<sup>3</sup>, Henry Tovar<sup>4</sup>, Carlos Réverend<sup>5</sup>, Alfonso Suárez<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Residente de Endocrinología II año. FUCS- Hospital San José.

<sup>2</sup>Instructor Asistente, Servicio de Endocrinología.

FUCS- Hospital San José.

<sup>3</sup>Profesor Asociado, Servicio de Endocrinología.

FUCS- Hospital San José.

<sup>4</sup>Instructor Asociado, Servicio de Endocrinología.

FUCS- Hospital San José.

<sup>5</sup>Biólogo. Maestría en Bioquímica. Profesor de Ciencias básicas Facultad de Medicina FUCS.

<sup>6</sup>Médico. Maestría en Genética Médica. Profesor Asistente de la Facultad de Medicina de la FUCS.

## Resumen

Para el manejo actual de la osteoporosis contamos con la terapia antirresortiva, que estabiliza la arquitectura ósea sin lograr su restauración y la anabólica (teriparatida: único aprobado por la FDA) que restaura y aumenta la masa ósea. La identificación de reguladores moleculares con efecto anabólico sobre el hueso ha permitido el desarrollo de nuevas terapias para el manejo de esta patología cada vez más prevalente.

La vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina aumenta la masa ósea a través de la diferenciación de células mesenquimales hacia osteoblastos y mediante el estímulo de la replicación de preosteoblastos e inhibición de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos, siendo las proteínas esclerostina y DKK1 (Dickkopf 1) sus principales antagonistas. Se encuentran actualmente en desarrollo anticuerpos monoclonales humanizados contra estas proteínas (Ac anti esclerostina y anti DDK1) que tienen a un efecto formador de hueso.

Otra alternativa de uso local es la Proteína Morfogénica de Hueso 2, recombinante humana (rhBMP-2), con capacidad osteogénica, que ha demostrado aumentar la resistencia ósea en zonas de fracturas, acelerando la consolidación de las mismas.

Estos nuevos reguladores del remodelado óseo representan una alternativa terapéutica de la osteoporosis y otros trastornos asociados al desequilibrio entre la resorción y la formación ósea.

**Palabras clave:** osteoporosis, esclerostina, DKK1, anabólico óseo.

## Summary

The current management of osteoporosis includes antiresorptive therapy, which stabilizes bone architecture without achieving its restoration, and anabolic therapy (Teriparatide: the only agent approved thus far by the FDA), which restores and increases bone mass. The identification of molecular regulators with anabolic effect on bone has allowed for developing new therapies for the management of this increasingly prevalent condition.

The Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway increases bone mass via differentiation of mesenchymal cells into osteoblasts, stimulation of pre-osteoblasts replication and inhibition of the apoptosis of osteoblasts and osteocytes, with the proteins Sclerostin and DKK1 (Dickkopf 1) being its main antagonists. Humanized monoclonal antibodies against these proteins (anti-sclerostin and anti-DDK1 Ab), which have bone forming effects, are currently being developed.

Another alternative is the local use of human recombinant bone morphogenetic protein 2, (rhBMP-2), a protein with osteogenic capacity, which has been shown to increase bone strength at fracture areas, accelerating their consolidation.

These new bone remodeling regulators represent a therapeutic alternative for osteoporosis and other disorders associated with an imbalance between bone resorption and formation.

**Key words:** Osteoporosis, Sclerostin, DKK1, osteo-anabolic.

## Introducción

La remodelación ósea llevada a cabo en las unidades básicas multicelulares es necesaria en el esqueleto normal para el mantenimiento de la homeostasis del calcio, la reparación de microlesiones, la adaptación a cargas mecánicas y la eliminación del tejido envejecido<sup>(1,2)</sup>. Ésta juega un papel importante en el mantenimiento de la masa y estructura ósea durante la edad adulta y su equilibrio asegura una DMO (densidad mineral ósea) estable, por tanto el incremento de la resorción o la disminución de la formación del hueso conduce a pérdida ósea y osteoporosis<sup>(3)</sup>.

Teniendo en cuenta que la incidencia de fracturas osteoporóticas aumenta con la edad y su prevalencia cada vez es mayor, se requiere la aplicación de medidas destinadas a re-